

## VAKSIN ROTAVIRUS: APAKAH SUDAH WAKTUNYA DIMASUKKAN DALAM PROGRAM IMUNISASI NASIONAL DI INDONESIA?

### ROTAVIRUS VACCINE: IS IT A TIME TO INCLUDE IN THE NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAM IN INDONESIA?

Siswanto Agus Wilopo

Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, FK UGM  
Yogyakarta

#### ABSTRACT

**Background:** Two rotavirus vaccines have been available for use. The objectives of the study to examine disease burden of diare rotavirus and the cost and effectiveness of a rotavirus vaccination program in Indonesia.

**Material and Methods:** Data on direct and indirect costs of children with rotavirus diarrhea were established in Purworejo District and Yogyakarta city. It was extrapolated to national estimates on the basis of the projected birth cohort in 2007 and diarrhea morbidity rate at national level. The main outcome measures were economic burden and cost-effectiveness ratio (Rupiah per DALY averted).

**Results:** The disease burden is equivalent to an economic burden of an estimated Rp390.4 billion in medical direct costs, Rp 67.3 billion in nonmedical direct costs, and 70.4 billion rupiah in indirect costs. From the health care system and community perspectives, universal vaccination of infants at a cost of less than US \$12,7 for a vaccine dose would be a cost-effective of public health intervention.

**Conclusions and Recommendation:** In Indonesia, rotavirus vaccination would reduce the morbidity burden of rotavirus infection, but would not be cost-effective unless the price of vaccine decreased considerably. At the current price of vaccine, universal vaccination program for rotavirus would not be recommended.

**Keywords:** burden of disease, rotavirus diarrhea vaccine, cost-effectiveness

#### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Dua jenis vaksin rotavirus sudah tersedia untuk digunakan. Tujuan penelitian adalah terkajinya beban penyakit diare rotavirus serta diketahuinya biaya dan efektivitas program vaksinasi rotavirus di Indonesia.

**Bahan dan Cara:** Data biaya langsung dan tidak langsung penderita diare rotavirus dikumpulkan di Kabupaten Purworejo dan Kotamadia Yogyakarta. Data ini diekstrapolasi untuk memperoleh angka nasional menggunakan data dasar angka proyeksi jumlah kelahiran kohort tahun 2007 dan angka kesakitan diare secara nasional. *Outcome* penelitian utama diukur dalam beban penyakit dan *cost-effectiveness ratio* (rupiah per DALY yang dapat dicegah).

**Hasil:** Beban penyakit setara dengan beban ekonomis sekitar Rp 390,4 milyar untuk biaya medis secara langsung, Rp 67,3 milyar biaya medis tidak langsung, dan Rp 70,4 biaya tidak langsung setiap tahunnya. Dari perspektif kesehatan dan masyarakat, vaksinasi untuk seluruh bayi dengan harga vaksin per dosis <US\$12,7 akan menjadi intervensi kesehatan masyarakat yang *cost-effective*.

**Kesimpulan dan Rekomendasi:** Di Indonesia vaksinasi rotavirus akan menurunkan beban morbiditas infeksi rotavirus

akan tetapi tidak akan *cost-effective* kecuali harganya diturunkan secara nyata. Dengan harga vaksin yang sekarang, program imunisasi asal vaksin rotavirus tidak direkomendasikan.

**Kata Kunci:** beban penyakit, vaksin diare rotavirus, *cost effectiveness*

#### PENGANTAR

Rotavirus adalah penyebab diare pada anak dan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang sangat penting baik bagi negara-negara maju dan sedang berkembang. Rotavirus pertama kali dilaporkan di Australia oleh Bishop *et al.*<sup>1</sup> pada tahun 1974, sedangkan di Indonesia diare rotavirus baru dilaporkan yang pertama kali pada tahun 1981.<sup>2</sup> Di negara-negara sedang berkembang, penyakit diare adalah salah satu dari 10 penyebab kematian terbanyak pada anak-anak<sup>3</sup> dan sekitar setengah dari diare anak-anak disebabkan oleh rotavirus.<sup>4,5</sup> Adapun di negara maju, rotavirus menjadi penyebab penyakit diare pada anak-anak usia di bawah lima tahun (balita) yang memerlukan perawatan di rumah sakit.<sup>5</sup> Oleh karena itu, WHO telah menetapkan rotavirus sebagai salah satu sasaran dalam upaya pencegahan untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian bayi dan anak pada skala global.<sup>6</sup>

Para ilmuwan dari berbagai belahan dunia telah berupaya mengembangkan vaksin rotavirus sejak tahun delapan puluhan.<sup>4,7,8,9</sup> Upaya tersebut didahului oleh penelitian-penelitian molekuler, imunologi, epidemiologi dan implikasinya pada pembiayaan vaksinasi diare rotavirus secara nasional. Pada tahun 1999, vaksin rotavirus untuk yang pertama kali diedarkan di Amerika Serikat dengan nama dagang Rotashield (*Wyeth Lederle Vaccine Philadelphia, PA*). Namun demikian, vaksin tersebut ditarik dari peredaran karena terjadinya efek samping intususepsi usus yang menimbulkan kematian. Anak-anak yang divaksinasi dengan vaksin Rotashield 1 di antara 10.000 mengalami intususepsi di Amerika Serikat, angka ini lebih besar dibanding dengan angka kematian karena diare rotavirus.<sup>4,7,8,9</sup>

Pada awal tahun 2006, *The US Food Drugs Administration* (FDA) Amerika Serikat mengeluarkan ijin edar vaksin rotavirus baru (RotaTex), yang diproduksi oleh Merck Vaccines, Whitehouse Station, NJ, USA. Vaksin ini untuk sementara hanya diedarkan di Amerika Serikat.<sup>4,10,11</sup> Vaksin rotavirus baru lainnya ialah Rotarix yang diproduksi oleh GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals, Rixensart, Belgium. Vaksin Rotarix telah diberi ijin edar di lebih dari 30 negara, termasuk negara-negara Masyarakat Ekonomi Eropa.<sup>4,10,12</sup> Vaksin ini diperkenalkan dalam program imunisasi nasional di Brazil dan Panama pada bulan Maret 2006, yang kemudian disusul oleh Venezuela dan Meksiko.

Kedua vaksin baru tersebut (dari Merck dan GSK) adalah vaksin yang diberikan secara per *oral* dan telah dilakukan uji klinis di beberapa negara maju.<sup>10,11,12,13</sup> Sebelum diedarkan, penelitian kedua vaksin ini mengikutsertakan lebih dari 60 ribu bayi, sehingga menjadi penelitian terbesar dalam sejarah tentang vaksinasi di abad ke-21. Masing-masing vaksin tersebut memiliki angka efikasi antara 85%-98% untuk mencegah terjadinya diare rotavirus berat, sehingga tidak memerlukan rawat inap serta dapat mencegah kejadian diare-umum yang perlu rawat inap.

Masih terdapat dua pertanyaan fundamental yang belum memperoleh jawaban secara jelas.<sup>4,7,8,10</sup> Pertama, apakah vaksin rotavirus memiliki efektivitas yang sama antara negara-negara maju dan negara sedang berkembang di Afrika dan Asia, seperti di Indonesia? Diduga efektivitas vaksin yang diberikan secara *oral* di negara sedang berkembang lebih rendah dibandingkan dengan negara-negara maju karena adanya beberapa faktor yang menurunkan efikasi vaksin oral tersebut. Salah satu hipotesisnya ialah karena lebih rendahnya daya serap usus terhadap vaksin tersebut. Penyebab rendahnya daya serap tersebut antara lain karena faktor antibodi maternal, menyusui, interferensi dari kuman patogen enterik yang lain, dan malnutrisi. Selain itu, jenis (*strain*) rotavirus yang beredar di negara sedang berkembang mungkin berbeda dengan *strain* rotavirus di negara sudah maju, karena distribusi *strain* rotavirus tidak sama antar negara, maka besar kemungkinannya beberapa jenis virus tersebut tidak dapat diproteksi dari vaksin oleh Merck dan GSK yang telah beredar di pasaran. Sampai saat ini belum diketahui secara pasti, apakah dapat terjadi perlindungan vaksin secara lintas *strain* rotavirus.<sup>4,7,8,10</sup>

Kedua, vaksinasi untuk diare rotavirus menghadapi beberapa tantangan yang serius di negara-negara maju dan sedang berkembang.

Tantangan yang dihadapi adalah: harga vaksin yang mahal, pemahaman tentang penyakit rotavirus yang masih rendah, dan masalah keraguan penerimaan vaksin baru karena adanya riwayat risiko vaksinasi sebelumnya (citra negatif). Untuk memasukkan vaksin rotavirus ke dalam program imunisasi nasional perlu mempertimbangkan *cost-effectiveness* (efektivitas-biaya) program tersebut, harga vaksin saat ini masih sangat mahal.<sup>4,7,10</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya memberikan kesimpulan yang sama bahwa vaksin rotavirus akan *cost-effective* apabila harganya bisa ditekan menjadi lebih rendah dari harga yang ditetapkan oleh produsen saat ini. Di samping itu, tingkat *cost-effectiveness* vaksinasi juga tergantung dari "biaya medis" dan "non-medis", baik biaya secara langsung atau tidak langsung yang besarnya bervariasi antar negara.<sup>8,14-18</sup> Misalnya, *input* data tersebut untuk Indonesia sangat berbeda dengan data yang digunakan dalam menghitung *cost-effectiveness* vaksin di Vietnam.<sup>19</sup> Dengan demikian, masalah yang masih perlu dikaji ialah: apakah program vaksinasi rotavirus cukup *cost-effective* sebagai salah satu intervensi kesehatan masyarakat di Indonesia?

Artikel ini akan menyajikan estimasi "beban penyakit" (*burden of disease*) rotavirus dan analisis dampak ekonomis diare rotavirus di Indonesia. Dengan mengacu data efektivitas dan harga vaksin yang telah beredar di tingkat global, tulisan ini akan mengkaji *cost-effectiveness* program imunisasi rotavirus secara nasional di Indonesia. Berapakah batas harga termahal vaksin rotavirus yang masih *cost-effective* di Indonesia? Perhitungan *cost-effectiveness* untuk program nasional akan didasarkan pada data empirik yang pernah dikumpulkan oleh penulis bersama-sama peneliti-peneliti lain<sup>20,21</sup>, termasuk dari para anggota "*Asian Rotavirus Network*".<sup>22,23,24</sup> Di samping data tersebut, data sekunder tentang demografi dan kesehatan dasar yang berskala nasional diolah kembali sehingga kajian ini semaksimal mungkin menggunakan data empirik yang berasal dari Indonesia.<sup>25,26</sup> Diharapkan melalui kajian ini dapat menjadi pertimbangan untuk menentukan kebijakan, apakah sudah saatnya vaksin diare rotavirus diadopsi sebagai program imunisasi nasional?

## **BAHAN DAN CARA PENELITIAN** **Populasi dan Sampel Penelitian**

Target populasi penelitian ini adalah anak-anak usia di bawah lima tahun yang menjadi tujuan program imunisasi diare rotavirus secara nasional. Biaya perawatan diare rotavirus untuk setiap

penderita yang datang ke fasilitas pelayanan kesehatan diestimasi menggunakan data primer yang kami kumpulkan dari sampel populasi di Kabupaten Purworejo dan Kotamadia Yogyakarta. Kedua Daerah Tingkat II ini diharapkan dapat mewakili data di tingkat Kabupaten dan Kotamadia (*rural* dan *urban*) dengan penduduk masing-masing 774.285 dan 433.539 jiwa. Kabupaten Purworejo terdiri dari 16 kecamatan dan memiliki fasilitas pelayanan kesehatan berupa 8 buah RS (3 buah pemerintah dan 5 swasta), 25 buah puskesmas dan 64 pustu (puskesmas pembantu). Kotamadia Yogyakarta memiliki 17 buah RS (3 buah pemerintah dan 14 swasta) dan berdekatan dengan berbagai rumah sakit lain di Daerah Istimewa Yogyakarta. Biaya perawatan langsung dan tidak langsung untuk setiap penderita diare, khususnya rotavirus dikumpulkan dari sampel data di RSUD di Kotamadia Yogyakarta, RSUD Purworejo, RS swasta (PKU Muhammadiyah) di Purworejo, dan 6 puskesmas di Kabupaten Purworejo. Metodologi pengumpulan data menggunakan instrumen pengukuran yang dibakukan oleh WHO dan secara lengkap dapat dibaca pada laporan proyek penelitian kami sebelumnya.<sup>20,21</sup>

### Model Analisis Secara Ringkas

Model analisis dalam tulisan ini menggunakan prinsip-prinsip dasar model matematik yang direkomendasikan di dalam "protokol generik" publikasi WHO untuk mengestimasi biaya perawatan diare rotavirus dan *cost-effectiveness* vaksinasi.<sup>6</sup> Dalam model ini dua perspektif masuk dalam pertimbangan, yaitu perspektif perawatan kesehatan serta waktu terjadinya *outcome* dan umur saat vaksinasi. Perspektif perawatan kesehatan mencakup biaya medis secara langsung dan biaya tak langsung yang dikeluarkan oleh penderita.<sup>27</sup> Model untuk membandingkan antara biaya intervensi (vaksinasi rotavirus) dengan tanpa intervensi dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak komputer yang ditulis khusus untuk analisis ini. *Input* pokok dalam model analisis ini adalah informasi angka kejadian diare rotavirus yang memerlukan rawat inap dan rawat jalan di fasilitas pelayanan kesehatan serta biaya yang diperlukan untuk perawatan tersebut dan perkiraan efektivitas serta biaya program vaksinasi.<sup>27,28</sup> Di samping itu, model analisis juga mempertimbangkan waktu terjadinya *outcome* penyakit (sakit atau meninggal), karena vaksin akan tidak efektif jika diberikan pada anak-anak yang pernah terinfeksi rotavirus.<sup>4,7,29</sup>

### Beban Penyakit Menurut Angka Kesakitan dan Kematian

Angka kejadian diare rotavirus dalam model analisis ini diestimasi dari dua sumber data utama. Data pertama adalah data proporsi diare rotavirus menurut kelompok umur yang bersumber dari kedua penelitian kami sebelumnya dan juga mempertimbangkan hasil laporan penelitian serupa yang bersumber dari 6 rumah sakit rujukan di Indonesia. Data kedua adalah angka proporsi kejadian diare menurut kelompok umur yang diolah kembali dari data sekunder hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI, 2002-2003).<sup>26</sup> Dari kedua jenis data tersebut estimasi jumlah anak diare rotavirus secara nasional diperoleh dengan cara ekstrapolasi pada distribusi proyeksi penduduk anak balita tahun 2007 di Indonesia.<sup>30</sup>

Angka absolut penderita diare tersebut kemudian dibedakan atas dasar pelayanan kesehatan yang digunakan, yaitu apakah memperoleh rawat jalan atau rawat inap (*mondok*)? Angka nasional untuk anak-anak dengan diare yang *mondok* dan rawat jalan diekstrapolasi atas dasar angka perkiraan proporsi diare rotavirus menurut kelompok umur dari sampel di Purworejo dan Kotamadia Yogyakarta. Angka ini kemudian diekstrapolasi pada proporsi seluruh kejadian diare yang dibawa ke fasilitas pelayanan kesehatan. Perkiraan angka proporsi diare yang dibawa ke fasilitas pelayanan kesehatan (rumah sakit dan puskesmas) diperoleh dari data sekunder SUSENAS, 2006 yang diolah kembali untuk keperluan penelitian ini.<sup>25</sup>

Di Indonesia, angka kematian karena diare rotavirus belum pernah dilaporkan. Oleh karena itu, jumlah anak balita yang meninggal karena diare rotavirus harus diestimasi. Angka kematian fatal (*case fatality rate*) karena diare rotavirus digunakan untuk menghitung jumlah anak balita meninggal karena diare rotavirus, karena di Indonesia *case fatality rate* tersebut belum pernah dilaporkan, maka digunakan angka serupa yang pernah digunakan pada penelitian di Vietnam.<sup>19</sup> Informasi morbiditas dan mortalitas karena diare rotavirus tersebut kemudian digunakan untuk menghitung beban penyakit dalam bentuk DALY.<sup>31</sup> Angka ini sudah menjadi ukuran baku dalam menyatukan beban permasalahan dari morbiditas dan mortalitas untuk semua jenis penyakit sehingga memungkinkan untuk membandingkan beban penyakit karena morbiditas dan mortalitas dalam satu ukuran yang relevan untuk semua kesakitan. Untuk memperoleh angka DALYs diperhitungkan distribusi umur

kesakitan akibat diare dan dengan angka diskonto 3%. Laporan serupa untuk semua jenis diare telah dipublikasikan sebelumnya, tetapi tidak sampai menghitung DALYs akibat penyakit rotavirus pada anak-anak.<sup>32</sup>

### Biaya Perawatan Kesehatan

Beban ekonomis karena biaya perawatan diare rotavirus yang diperlukan oleh sistem perawatan kesehatan diestimasi dengan cara mengkombinasikan antara data kejadian menurut perawatan (meninggal, mondok, dan rawat jalan) dengan informasi biaya perawatan menurut masing-masing jenis tersebut. Estimasi biaya yang dikeluarkan menurut jenis perawatan secara langsung dan tidak langsung, baik ada kaitannya dengan perihail medis dan non-medis telah dilaporkan dalam penelitian kami sebelumnya menggunakan instrumen yang dibakukan oleh WHO.<sup>6</sup> Biaya medis yang dikeluarkan oleh orangtua secara langsung (*medical direct cost*) untuk rawat inap (mondok) adalah gabungan antara biaya per unit mondok per orang (*unit cost of a hospital bed day*), kebutuhan untuk diagnostik, dan pengeluaran untuk obat-obatan. Demikian juga untuk mereka yang rawat jalan dihitung atas dasar gabungan biaya di atas tetapi tanpa mengikutsertakan biaya per unit mondok.

Selain biaya terkait dengan pelayanan medis, perlu dihitung biaya-biaya yang dikeluarkan secara langsung dan tak langsung atas alasan non-medis. Angka-angka pada penelitian kami sebelumnya diperoleh dari wawancara dengan orangtua anak-anak penderita diare rotavirus. Orangtua mereka diwawancarai untuk memperkirakan besar biaya langsung (*direct-non-medical cost*) dan biaya tak langsung non-medis (*indirect-non-medical cost*). Untuk *direct-non-medical cost* diestimasi atas dasar biaya yang dikeluarkan untuk keperluan transportasi dan makan-minum menuju fasilitas pelayanan kesehatan secara bolak-balik selama anak mereka dirawat, sedangkan untuk *indirect-non-medical cost* adalah diestimasi besar dari upah kerja orang tua mereka yang hilang karena tidak bekerja dan harus merawat anak mereka. Untuk menetapkan jumlah balita yang terkena infeksi rotavirus digunakan data dasar (denominator) jumlah balita berasal proyeksi kohort jumlah anak yang lahir tahun 2007 di Indonesia.<sup>30</sup> Demikian juga rata-rata biaya langsung untuk keperluan medis per anak didasarkan dari estimasi kejadian diare rotavirus selama 5 tahun pertama setelah lahir. Semua nilai biaya dinyatakan dalam nilai rupiah tahun 2007.

### Efektivitas dan Biaya Program Vaksinasi Nasional

Efektivitas vaksinasi dihitung dengan cara menggabungkan angka cakupan vaksinasi dengan informasi efikasi vaksinasi (variabel yang fungsinya tergantung pada umur saat vaksinasi). Kami melakukan simulasi untuk menyusun model sebagai pembandingan data empirik menggunakan variabel beban penyakit, cakupan dan efektivitas vaksin. Distribusi kesudahan penyakit (*outcome*) menurut umur didasarkan pada hasil observasi penelitian kami di rumah sakit dan puskesmas yang menjadi sampel penelitian ini.<sup>20,21</sup> Demikian juga kunjungan penderita diare rotavirus menurut kelompok umur didasarkan pada hasil penelitian tersebut. Perkiraan jumlah kejadian setiap kohort kelahiran per tahun kemudian dianalisis menurut 8 kelompok umur, yaitu umur: 0–2, 3–5, 6–8, 9–11, 12–23, 24–35, 36–47, dan 48–59 bulan. Analisis selanjutnya memperhitungkan status vaksinasi yang diharapkan terjadi pada setiap kelompok umur. Angka kejadian tersebut dapat diperkirakan menurut angka status vaksinasi DPT I dan II yang seharusnya diberikan pada usia 6 dan 10 minggu. Berdasarkan data LPKGM untuk vaksinasi DPT I dan II angka cakupannya ialah 85% dan 80%. Oleh karena itu, diharapkan bahwa cakupan vaksinasi rotavirus memiliki kejadian 85% untuk pemberian pertama dan 80% untuk pemberian kedua.<sup>33</sup>

Angka efikasi vaksin pada penelitian ini diestimasi berdasarkan efikasi vaksin rotavirus yang diproduksi oleh *The Glaxo Smith Kline* (GSK) dan diteliti di Amerika Selatan.<sup>12</sup> Angka efikasi vaksin rotavirus untuk mencegah anak diare rotavirus agar tidak dirawat di rumah sakit 93%, efikasi untuk mencegah diare rotavirus berat sebanyak 86% dan kemampuan mencegah kejadian semua diare 70%. Dalam penelitian ini kami putuskan memakai angka efikasi 93% untuk mencegah diare rotavirus masuk rumah sakit dan meninggal, serta 78% untuk mencegah kunjungan rawat jalan bagi anak-anak yang terinfeksi rotavirus.

Biaya vaksinasi mencakup biaya pelayanan, harga vaksin dan besarnya nilai sisa vaksin yang terbuang (*expected losses from waste*) sekitar 10%. Dengan akan ditambahkannya vaksin rotavirus pada program imunisasi DPT I dan II maka biaya tambahan yang diperlukan relatif sedikit dibanding dengan pemberian vaksin rotavirus secara tersendiri. Kami belum memiliki perkiraan biaya tambahan tersebut secara akurat, namun berdasarkan publikasi lain diperkirakan biaya tambahan tersebut adalah sekitar Rp4750,00 per anak.<sup>19</sup> Kami menggunakan

perkiraan biaya tambahan pelayanan vaksin rotavirus tersebut (US\$ 0,5 per anak) dan menggunakan harga vaksin yang bergerak dari US\$ 1—30 per anak untuk pemberian dua dosis.

### Analisis Effectivitas Biaya (*Cost-Effectiveness*)

Dalam penelitian ini, efektivitas biaya akan diukur terutama menggunakan konsep peningkatan rasio efektivitas biaya (*the incremental cost-effectiveness ratios* atau disingkat *CERs*).<sup>27,28</sup> Angka ini dinyatakan dalam bentuk rasio antara biaya untuk mencegah per DALY dengan biaya yang dikeluarkan untuk membiayai program vaksinasi. Ukuran DALY terdiri dari dua komponen, yaitu tahun sehat yang hilang karena kematian prematur (sebelum usia maksimal yang diharapkan) dan hari sehat yang hilang akibat menderita kecacatan. DALY yang hilang akibat mortalitas prematur (*years of life lost*) dihitung berdasarkan angka harapan hidup pada saat anak-anak usia di bawah satu tahun.

Dalam penelitian CER dihitung atas dasar harga vaksin yang bervariasi dari US\$ 1—30 US (Rp9.500,00-Rp285.000,00) per anak. Dari data ini dapat diketahui perkiraan harga yang akan memenuhi kriteria tertentu dalam satuan satuan harga per DALY yang dianggap “efektif biaya”. Dalam hal ini kriteria yang dipakai adalah kriteria Bank Dunia, yaitu untuk negara-negara yang sedang berkembang intervensi dengan CER <US\$ 200/DALY digolongkan sangat efektif.<sup>6,19,27,34</sup> Intervensi kesehatan masyarakat yang setara ini adalah program imunisasi nasional (EPI), Usaha Kesehatan Sekolah (UKS), Keluarga Berencana, program nutrisi, dan program pencegahan HIV dan AIDS. Untuk negara yang sangat miskin, kriteria tersebut diharapkan lebih rendah, yaitu di bawah US\$140 per DALY. WHO menyederhanakan kriteria CER ini dengan menyatakan bahwa intervensi yang biaya pencegahannya per DALY lebih rendah dari penghasilan bruto nasional (GDP) adalah tergolong intervensi yang sangat *cost-effective*.<sup>6,19</sup>

### Analisis Sensitivitas

Analisis sensitivitas dilakukan untuk estimasi dampak angka diare rotavirus, efikasi vaksin, perkiraan biaya per hari atau kunjungan ke fasilitas pelayanan, dan harga vaksin untuk *incremental CER*. Nilai-nilai dalam rentang 95% *interval* kepercayaan (95% *Confidence Interval*) diaplikasikan pada model untuk melihat apakah terjadi perubahan kesimpulan secara umum.<sup>28</sup>

### Etika Penelitian

Penelitian kami yang menjadi dasar utama analisis ini<sup>20,21</sup> sudah mendapat persetujuan Komisi Etik Fakultas Kedokteran UGM dan PATH, Washington, Seattle, USA. Demikian juga data sekunder lainnya telah memperoleh ijin serupa sebelum penelitian dilaksanakan.

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN Estimasi “Beban Penyakit” dan Perlindungan Vaksin Rotavirus

*Kohort* bayi lahir tahun 2007 yang menjadi target vaksinasi sekitar 4,2 juta bayi. Pada Tabel 1 disajikan hasil estimasi jumlah total kasus diare dan diare karena rotavirus dengan kesudahan (*outcome*) berupa meninggal, rawat inap, atau rawat jalan di fasilitas pelayanan kesehatan serta estimasi dampak penyakit diare yang dinyatakan dalam ukuran DALY (kolom 2). Di Indonesia diperkirakan hampir 14 ribu anak balita meninggal dunia karena penyakit diare setiap tahunnya. Sekitar satu juta balita terpaksa mondok di rumah sakit, sedangkan sekitar 2,5 kalinya rawat jalan (kolom 2). Diare secara keseluruhan diperkirakan membebani kesehatan penduduk 478.000 DALYs setiap tahunnya.

Tabel 1 kolom 3 adalah perkiraan terhadap anak-anak balita yang terkena rotavirus. Apabila vaksinasi rotavirus tidak dilakukan maka sekitar 10.651 atau sekitar 77% dari semua kasus kematian diare akan tetap terjadi di Indonesia. Dengan vaksinasi, angka kematian diare rotavirus tinggal 2.503 per tahun atau menurun 76,5% dari jumlah kematian diare rotavirus. Terlihat bahwa penurunan dampak vaksinasi terhadap diare rotavirus yang rawat jalan lebih rendah dibanding dengan rawat inap karena vaksin tidak mencegah seluruh kejadian diare. Vaksin tidak dapat mencegah semua diare tetapi sebagian hanya mampu menurunkan derajat berat ringannya diare, misalnya terjadinya penurunan dehidrasi dan muntah-muntah yang berat. Maka dapat dipahami bahwa pencegahan vaksin yang paling nyata adalah mengurangi kejadian kasus diare dengan rawat inap (84%). Dengan demikian, estimasi dengan model ini konsisten dengan latar belakang klinis yang dilaporkan dalam berbagai penelitian sebelumnya. Oleh karena itu, dampak ini perlu disosialisasikan dengan baik agar tidak terjadi salah anggapan bahwa pasca-vaksinasi anak-anak tidak akan menderita diare lagi. Anak-anak balita pasca-vaksinasi masih mungkin menderita diare akan tetapi tidak berat sehingga tidak memerlukan rawat inap.

**Tabel 1. Beban Penyakit Diare Rotavirus di Indonesia: Angka Estimasi Dengan dan Tanpa Program Vaksinasi Nasional**

Variabel	Kasus diare	Kejadian yang berkaitan dengan diare rotavirus per tahun				Penurunan %
		Kejadian tanpa vaksinasi	Kejadian per 1000 anak	Kejadian dengan vaksinasi	Bisa dicegah dengan vaksinasi	
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Meninggal	13.805	10.651	2,5	2.503	8.148	76,5
Mondok	1.098.140	633.311	151	148.828	484.483	84,0
Rawat jalan	2.550.916	484.674	115	163.335	321.339	70,0
DALYs	478.000	367.830	86	86.440	281.390	83,0

Catatan:

Estimasi didasarkan pada 93% efektivitas vaksin Rotarix

Pada tahun 2007 kohort kelahiran 4,2 juta

DALYs, *disability-adjusted life-years*

Model deterministik secara epidemiologi semacam ini dapat dipakai untuk lebih memahami bahwa vaksin rotavirus berperan besar dalam menurunkan angka rawat inap meskipun tidak dapat mencegah semua kejadian diare. Hal inilah yang menjadi landasan utama mengapa vaksinasi rotavirus masih diperlukan di negara maju meskipun angka kematian diare sudah sangat rendah.<sup>4,7,8</sup> Dengan lain kata, vaksinasi diperlukan untuk mengurangi beban biaya mondok di rumah sakit akibat diare rotavirus. Biaya mondok di negara maju relatif mahal di banding dengan negara sedang berkembang, meskipun umumnya menjadi beban asuransi atau pemerintah. Oleh sebab itu, penting atau tidaknya suatu ancaman penyakit tidak dapat diputuskan hanya atas dasar pertimbangan angka kematian saja. Ukuran DALY bisa menjawab permasalahan ini. Dalam analisis pada Tabel 1 pencegahan terhadap DALY konsisten dengan apa yang diharapkan. Ukuran ini yang akan dipakai untuk menilai "efektivitas biaya" dari program vaksinasi rotavirus secara masal di Indonesia.

### Beban Biaya Setiap Anak Diare Rotavirus

Untuk melakukan estimasi *cost-effectiveness* program vaksinasi rotavirus secara nasional diperlukan data tentang biaya yang dikeluarkan secara langsung dan tidak langsung (medis dan non-medis) terkait dengan pemondokan atau rawat jalan setiap anak yang diare-rotavirus.<sup>6,27</sup> Penelitian kami sebelumnya dapat digunakan untuk estimasi besarnya biaya pengobatan tersebut.<sup>20</sup> Seperti tampak pada Tabel 2 biaya langsung pengobatan lebih tinggi dibanding biaya tidak langsung non-medis dan biaya tidak langsung. Biaya rawat inap hampir 10 kali lipatnya dibandingkan biaya rawat jalan (Rp637.450,00 *versus* Rp64.600,00). Perlu dicatat bahwa biaya kunjungan ke rumah sakit swasta lebih tinggi dibandingkan rumah sakit pemerintah.

**Tabel 2. Estimasi Biaya Perawatan Diare Menurut Jenis Pengeluaran Per Anak Balita yang Mondok dan Rawat Jalan di Purworejo dan Yogyakarta (dalam ribuan rupiah) tahun 2007**

Jenis Biaya	Besarnya biaya perawatan diare dalam rupiah ( <i>mean dan 95% Interval Kepercayaan</i> )	
	Mondok atau rawat inap	Rawat Jalan
Biaya langsung medis	472,2 (448,40 – 494,95)	48,5 (36,10 – 61,750)
Biaya langsung non-medis	82,7 (76,95 – 88,35)	3,8 (2,85 – 3,81)
Biaya tidak langsung	82,65 (75,05 – 91,20)	12,4 (8,55 – 16,15)
	637,45	64,6
Total	(609,90 – 664,05)	(50,35 – 78,85)

Catatan: Rupiah Didasarkan Pada Nilai Konstan untuk Tahun 2007

Dari data pengeluaran untuk masing-masing kelompok (ada 6 kelompok atau 6 sel pada Tabel 2) kemudian diekstrapolasikan pada jumlah absolut kejadian diare untuk di setiap kelompok, sehingga diperoleh estimasi biaya yang dikeluarkan untuk perawatan diare untuk semua anak di Indonesia setiap tahunnya. Angka estimasi biaya tersebut digunakan untuk mengetahui jumlah uang yang dikeluarkan secara total untuk semua diare per tahun. Perlu dicatat bahwa hampir tiga perempat 74% estimasi biaya yang dikeluarkan di rumah sakit tergolong pengeluaran medis secara langsung, sedangkan rawat jalan lebih dari 80%-nya. Penemuan ini menunjukkan bahwa biaya tidak langsung, baik medis dan non-medis terhadap perawatan anak dengan diare cukup besar (sekitar 20%) sehingga beban masyarakat karena penyakit diare tidak dapat diabaikan dalam analisis *cost-effectiveness*.

### Beban Biaya Diare Rotavirus dan Dampak Vaksinasi

Pada Tabel 3 disajikan estimasi beban biaya yang dikeluarkan akibat diare rotavirus untuk masing-masing jenis biaya (medis dan nonmedis) dan setiap jenis perawatan (mondok atau rawat jalan) dalam milyar rupiah beserta nilai 95% Interval Kepercayaannya (IK). Beban penyakit setara dengan beban ekonomis dan angkanya diperkirakan sebesar Rp390,4 milyar untuk biaya medis secara langsung, Rp67,3 milyar biaya medis tidak langsung, dan Rp70,4 biaya tidak langsung setiap tahunnya.

Dampak diare rotavirus dalam bentuk biaya perawatan dapat dibedakan menjadi dua perspektif, yaitu perspektif sistem kesehatan dan sosial (memasukkan kerugian keluarga karena hilangnya produktivitas kerja). Hasil ekstrapolasi estimasi data diare beban ekonomi yang berhubungan dengan rotavirus dari perspektif fasilitas kesehatan adalah terhitung \$41.093 atau Rp390,4 milyar/tahun (atau \$9,78 sekitar Rp92,9 juta/anak/tahun). Untuk total biaya rawat inap di RS angkanya ialah Rp410,238.500/tahun atau US \$43,183 (atau Rp637.450/anak/tahun). Untuk biaya rawat jalan adalah 31,3 milyar. Dengan demikian, biaya rawat inap lebih dari 13 kali biaya rawat jalan sehingga dengan vaksinasi rotavirus dampak penurunan kemungkinannya mondok di rumah sakit saja sudah akan sangat signifikan. Beban penyakit setara dengan beban ekonomis yang diperkirakan sebesar Rp390,4 milyar untuk biaya medis secara

langsung, Rp67,3 milyar biaya medis tidak langsung, dan Rp70,4 biaya tidak langsung setiap tahunnya. Apabila tanpa vaksinasi, pemerintah dan masyarakat akan kehilangan biaya untuk penanganan diare rotavirus lebih ½ triliun, atau hampir 127 juta per anak per tahun. Namun demikian, untuk melakukan program vaksinasi rotavirus secara masal memerlukan biaya yang cukup besar. Oleh karena itu, estimasi biaya vaksinasi dan perkiraan biaya yang bisa diselamatkan sebagai dampak vaksinasi program perlu dihitung secara cermat.

### Efektivitas Pembiayaan Program Vaksinasi

Efektivitas program vaksinasi dapat dikaji dari rasio uang yang bisa diselamatkan karena dampak vaksin rotavirus dan biaya pembelian vaksin serta distribusinya secara nasional. Estimasi biaya yang dapat diselamatkan sebagai dampak program vaksinasi nasional adalah merupakan perkalian jumlah kasus diare-rotavirus (apakah mondok, rawat jalan, dan pengeluaran langsung atau tidak langsung serta biaya medis atau non-medis) dengan estimasi biaya yang hilang karena menderita diare (ekstrapolasi antara Tabel 1 dan 3). Pada Tabel 4 adalah hasil perhitungan biaya yang bisa diselamatkan dari program vaksinasi rotavirus secara masal. Perlu dicatat bahwa selain faktor jumlah anak untuk mengestimasi besar dampak vaksinasi adalah faktor utilisasi vaksin menurut umur, yang dalam hal ini diasumsikan sesuai dengan umur vaksinasi DPT.

**Tabel 3. Estimasi Beban Pembiayaan Akibat Diare Rotavirus untuk Penderita Diare di Indonesia Menurut Jenis Biaya dan Tempat Perawatan di Indonesia**

Biaya	Biaya dalam Miliar Rupiah (Nilai 95 % Interval Kepercayaan)			
	Rawat Inap	Rawat Jalan	Total	Biaya per Anak (juta Rupiah)
Biaya langsung medis	303,8 (288,77-337,82)	18,2 (3,10-22,91)	390,4 (36,80-36,80)	92,91 (87,59 – 98,23)
Biaya langsung nonmedis	53,2 (49,58-56,73)	1,7 (1,35-19,10)	67,3 (62,34-72,24)	16,055 (14,82 – 17,195)
Biaya tidak langsung	53,3 (48,17-58,44)	5,9 (4,07-7,76)	70,4 (63,56-77,13)	16,72 (15,105 –18,335)
Total	410,2 (392,68-427,80)	31,3 (24,39-38,00)	531,7 (504,40-558,94)	126,623 (120,08-140,233)

Catatan: Rupiah didasarkan Pada Nilai Konstan untuk Tahun 2007

**Tabel 4. Keuntungan Ekonomis Vaksin Diare Rotavirus Menurut Biaya dan Jenis Perawatan yang Bisa Dihemat Pasca Vaksinasi Rotavirus di Indonesia**

Biaya menurut pengeluaran	Biaya, dalam Uang Rupiah Nilai Konstan tahun 2007 (Mean dan 95% Interval Kepercayaan)			
	Rawat Inap (Milyar Rupiah)	Rawat Jalan (Milyar Rupiah)	Total biaya pengeluaran (Milyar Rupiah)	Biaya per anak per tahun (Juta Rupiah)
Medis langsung	232,4 (220,90-243,87)	12,1 (8,96-15,19)	281,5 (265,42-297,66)	67,07 (63,18-70,87)
Non-medis langsung	40,7 (37,93-43,40)	1,1 (0,89-1,32)	48,5 (44,95-52,10)	11,6 (10,74-12,45)
Tidak langsung	40,8 (36,86-44,71)	3,9 (2,70-5,16)	55,6 (45,84-55,62)	12,1 (10,93-13,21)
Total biaya pengeluaran	313,8 (300,40-327,27)	20,7 (16,17-25,22)	383,4 (363,77-403,10)	91,3 (86,64-95,95)

Keuntungan ekonomis karena program vaksinasi adalah lebih dari Rp383 milyar (Tabel 4). Keuntungan ini terutama karena dari keberhasilan mencegah anak-anak diare untuk tidak mondok di rumah sakit. Lebih dari Rp313 milyar berasal dari penyelamatan mondok tersebut. Namun demikian kontribusi beban di luar sistim kesehatan (biaya non-medis langsung dan tak langsung) mencapai lebih dari Rp110 milyar. Dengan demikian vaksinasi rotavirus dapat meringankan beban masyarakat dan keluarga sekita sepertiga keuntungan sistim kesehatan (pemerintah).

Untuk dapat menghitung titik potong efektivitas pembiayaan program vaksinasi rotavirus maka perlu dilakukan simulasi kaitan harga vaksin dan total biaya program vaksinasi nasional yang dibutuhkan. Gambar 1 menunjukkan hubungan antara peningkatan harga vaksin dalam ribuan rupiah dan besarnya biaya vaksinasi (harga vaksin dan biaya penyelenggaraan program vaksinasi). Misalnya, apabila vaksin dengan harga \$1/vaksin atau Rp9.500,00 (dengan asumsi cakupan imunisasi 85%, perkiraan kehilangan 10% dengan kohort kelahiran tahunan 4,2 juta anak) maka perkiraan biaya pemberian vaksinasi rotavirus di Indonesia adalah Rp37,0 miliar rupiah (\$3,990 juta dollar USA).

Biaya program vaksinasi nasional akan meningkat sejalan dengan kenaikan harga vaksin. Jika harga vaksin dinaikkan menjadi Rp47.500/vaksinasi per anak (atau menjadi \$5/vaksinasi) maka akan terjadi kenaikan biaya vaksinasi menjadi hampir Rp190 milyar (\$19,95 juta). Oleh karena itu, pada grafik 1 disajikan *mean* keuntungan ekonomis dari program vaksinasi (garis lurus sejajar), baik dari perspektif sistim kesehatan atau ditambah dengan perspektif keluarga dan masyarakat (*total benefit*).

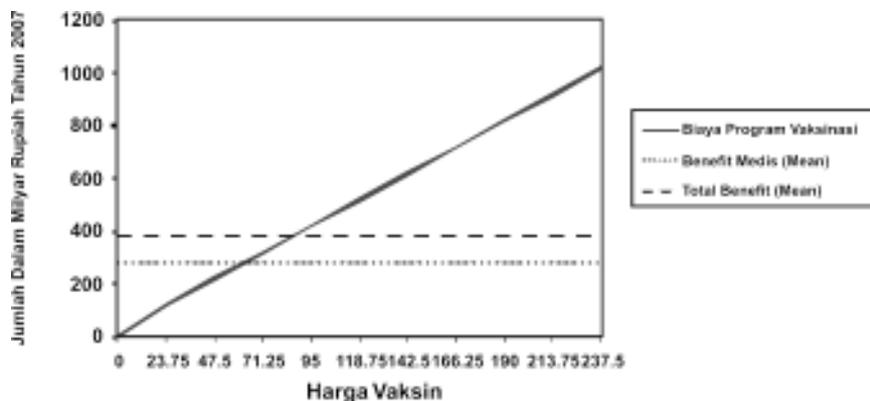
Pada saat harga vaksin sekitar Rp95.000,00 (sekitar US\$ 10), maka terjadi titik potong *benefit*

yang paling minimal. Artinya, harga vaksin melebihi nilai tersebut tidak akan memberikan keuntungan dampak vaksinasi (biaya akan melebihi keuntungan ekonomis). Pada gambar tersebut disajikan rata-rata keuntungan dalam milyar rupiah baik dari perspektif sistim kesehatan dan keuntungan ekonomi secara total.

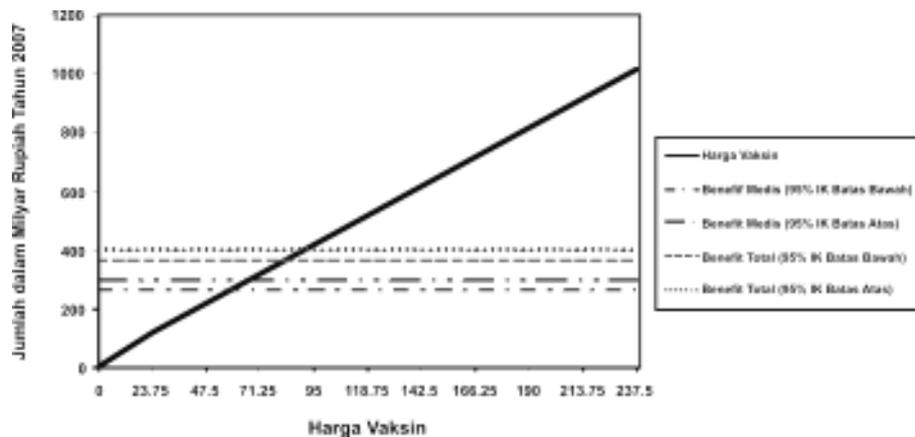
#### **Incremental Cost-Effectiveness Ratios (CERs)**

Atas dasar angka-angka tersebut di atas, efektivitas biaya vaksinasi dapat dihitung. Pengukuran utama efektivitas biaya dalam studi ini adalah *incremental cost-effectiveness ratios* (CERs) yang digambarkan sebagai kenaikan biaya per DALY sebagaimana disarankan oleh Rheingans.<sup>27</sup> Studi kami juga mempertimbangkan standar dari laporan pembangunan World Bank 1993: *Investing in Health*, yang menyatakan bahwa intervensi dengan CER <US\$200/DALY sangat *cost-effective* di negara-negara berkembang.<sup>34</sup> Dapat dikatakan pula bahwa intervensi masih *cost-effective* apabila kenaikan biaya per DALY kurang dari GDP per kapita.<sup>6,19</sup> GDP Indonesia diperkirakan US \$1000 pada tahun 2007.

Dari hasil simulasi, apabila harga vaksin untuk satu anak adalah \$5, maka CER berkisar \$91,8/DALY, atau masih sangat *cost-effective*. Namun, apabila harga vaksin sudah melewati \$12,7 maka vaksin tersebut tidak *cost-effective* (> US\$ 200). Namun dari perkiraan ini dan kenyataan harga vaksin masih di atas \$63 per dosis atau \$189 per anak maka program imunisasi rotavirus secara nasional belum *cost-effective*. Apalagi bila dipertimbangkan bahwa harga tersebut merupakan harga di negara produsen, yang jika diimpor secara langsung ke Indonesia, harga di pasaran di sini akan menjadi lebih mahal dari angka-angka tersebut.



Gambar 1. Vaksin Rotavirus: Biaya Medis dan Sosial di Indonesia, 2007 (Mean Milyar Rupiah)



Gambar 2. Vaksin Rotavirus: Biaya Medis dan Sosial (95% Interval Kepercayaan atau IK) di Indonesia 2007

### Uji Sensitivitas

Dengan melihat nilai 95% interval kepercayaan pada masing-masing nilai *input* dan *out* data yang digunakan dalam model ini maka dapat dikaji apakah estimasi yang dihasilkan dapat dipercaya secara statistik. Meskipun uji sensitivitas ini sangat sederhana dan kurang lazim digunakan di bidang ilmu ekonomi kesehatan, dari sudut inferensi statistik dapat dipertanggung jawabkan. Dari Gambar 2 tampak bahwa batas atas nilai 95% interval kepercayaan dari total *benefit* dan *benefit* sistem kesehatan masih memberikan hasil yang konsisten dengan analisis sebelumnya. Perlu dicatat bahwa meskipun berbagai estimasi dasar dalam kajian ini dilakukan secara deterministik tetapi *input* data ditentukan dengan mempertimbangkan berbagai penelitian sebelumnya. Hanya angka kematian fatal (*case fatality rate*) yang terpaksa menggunakan data dari Vietnam.<sup>19</sup>

### KESIMPULAN DAN IMPLIKASI KEBIJAKAN

Model deterministik secara epidemiologis menunjukkan bahwa diare rotavirus menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius di Indonesia. Tingginya angka kematian dan kesakitan berkontribusi menurunkan DALYs sebesar 478.000 per tahun dan menyebabkan kematian balita sekitar 10.651 anak setiap tahunnya. Di samping itu, menggunakan data sampel dari penelitian kami sebelumnya menunjukkan bahwa beban secara ekonomis karena penderita diare rotavirus harus mondok sangat besar. Secara rata-rata Rp531 milyar setiap tahun harus hilang karena anak-anak mondok dan rawat jalan akibat diare rotavirus. Tidak hanya pemerintah yang harus memikul beban ekonomis dampak diare rotavirus, keluarga dan masyarakat harus ikut menanggung beban ekonomis tersebut sekitar 20%-nya.

Melalui model analisis ini dapat diketahui bahwa potensi keuntungan dengan vaksinasi rotavirus sangat signifikan. Vaksinasi bisa mencegah 8.148 kematian anak-anak karena diare rotavirus. Sekitar 500 ribu anak-anak dapat diselamatkan dari mondok di rumah sakit. Oleh karena itu, vaksinasi secara ekonomis akan memberikan keuntungan rata-rata Rp383 milyar setiap tahun dari biaya yang keluar akibat mortalitas dan morbiditas diare rotavirus. Efektivitas vaksin tidak diragukan lagi sebagai program nasional. Namun demikian, pertimbangan vaksinasi nasional tidak hanya persoalan efektivitas vaksin. Masalah biaya yang dikeluarkan untuk kepentingan vaksinasi program nasional perlu diperhitungkan *cost-effectiveness*-nya.

Dari perhitungan menggunakan pendekatan CER, apabila harga vaksin belum bisa ditekan di bawah US \$12,7 per anak, maka kebijakan untuk mengadopsi rotavirus vaksin sebagai program nasional di Indonesia harus ditunda karena tidak *cost-effective*. Persoalan kemudian ialah bagaimana menurunkan harga vaksin sehingga masih *cost-effective* dan terjangkau oleh program kesehatan masyarakat di Indonesia. Untuk itu, direkomendasikan agar vaksin tersebut dapat diproduksi di Indonesia atau paling sedikit harus ada kerja sama dengan produsen kedua vaksin tersebut agar harga menjadi lebih murah, atau mencari donor internasional untuk membiayainya.

Pertanyaan fundamental yang belum memperoleh jawaban adalah: apakah vaksin yang memberikan hasil signifikan di negara-negara berpendapatan menengah dan negara kaya akan dapat memberikan hasil yang serupa bagi negara-negara yang sedang berkembang di Asia dan Afrika? Oleh karena itu, kesimpulan tersebut dapat berubah apabila ternyata efektivitas vaksin di Indonesia lebih rendah dari angka-angka perkiraan asumsi yang

semuanya bersumber dari negara-negara maju. Untuk itu, direkomendasikan agar dilakukan kajian-kajian tentang efektivitas vaksin rotavirus untuk anak-anak di Indonesia.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Prof. dr. Soeparyati Soenarto, SpAK, Ph.D. Bagian Ilmu Kesehatan Anak, FK-UGM yang berkontribusi pada penelitian kami sebelumnya sehingga sumber data untuk penulisan ini cukup lengkap. Kepada dr. Soewarto Kosen, Badan Litbang Depkes, Jakarta yang telah memberikan bantuan dalam menghitung DALY dalam tulisan ini dan Agung Nugroho, MPH, Rosyid Budiman, S.Kom, Althaf Setiawan, S.Si, Dra Antini dan Akto Adhi Kuntoro yang membantu menyiapkan data-data dan proses penulisan ini diucapkan banyak terima kasih. Dua penelitian sebelumnya yang menjadi input analisis ini dibiayai oleh PATH, Seattle Washington, USA dengan kontrak nomor GAV. 1142-01-07234-LPS.

#### KEPUSTAKAAN

1. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, et al. Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis. *The Lancet*, 1974; 303:149-51.
2. Soenarto Y, Sebodo T, Ridho R, et al. Acute diarrhea and rotavirus infection in newborn babies and children in Yogyakarta, Indonesia, from June 1978 to June 1979. *J Clin Microbiol*, 1981; 14:123-9.
3. Kosek M, Bern C, Guererrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from study published between 1992-2000. *Bull World Health Organ*, 2003; 81:197-204.
4. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet*, 2006; 368:323-32.
5. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*, 2003; 9:565-72.
6. WHO. Guidelines for estimating economic burden of diarrhoeal diseases with focus on assessing the costs of rotavirus diarrhoeal. WHO, Geneva, 2005.
7. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev*, 2008; 21:198-208.
8. Grimwood K, Buttery JP. Clinical update: rotavirus gastroenteritis and its prevention. *Lancet*, 2007; 370:302-4.
9. Parez N. Rotavirus gastroenteritis: Why to back up the development of new vaccines? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2008; 31:253-69.
10. Lepage P, Vergison A. Prevention of childhood rotavirus disease through the use of Rotarix and RotaTeq vaccines. *Expert Opin Biol Ther*, 2007; 7:1881-92.
11. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez RF, et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med*, 2006; 354:11-22.
12. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*, 2006; 354:23-33.
13. Orenstein EW, Fang ZY, Xu J, et al. The epidemiology and burden of rotavirus in China: a review of the literature from 1983 to 2005. *Vaccine*, 2007; 25:406-13.
14. Zomer TP, van Duynhoven YTHP, Mangen MJJ, et al. Assessing the introduction of universal rotavirus vaccination in the Netherlands. *Vaccine*, 2008; 26:3757-64.
15. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, et al. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine*, 2008; 26:706-15.
16. Ho AM, Nelson EA, Walker DG. Rotavirus vaccination for Hong Kong children: an economic evaluation from the Hong Kong Government perspective. *Arch Dis Child*, 2008; 93:52-8.
17. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, et al. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics*, 2007; 119:684-97.
18. Newall AT, Beutels P, Macartney K, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Vaccine*, 2007; 25:8851-60.
19. Fischer TK, Anh DD, Antil L, et al. Health care costs of diarrheal disease and estimates of the cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Vietnam. *J Infect Dis*, 2005; 192:1720-6.
20. Wilopo SA, Kilgore P, Kosen S, et al. Surveillance to estimate disease burden, cost of child care utilization, cost-benefit and cost-effectiveness evaluations of immunization programs for rotavirus diarrhea in Indonesia: expanded surveillance. Yogyakarta, 2008.
21. Wilopo SA, Soenarto Y, Bresee Y, et al. Surveillance to determine the disease burden and the epidemiology of rotavirus in Indonesia. 2005.

22. Bresee J, Fang ZY, Wang B, et al. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Emerg Infect Dis*, 2004; 10:988-95.
23. Nelson EAS, Bresee JS, Parashar UD, et al. Rotavirus epidemiology: The Asian Rotavirus Surveillance Network. *Vaccine*, 2008;26:3192-6.
24. Soenarto Y. Epidemiology of Rotavirus in Indonesia. National Rotavirus Seminar. Yogyakarta, 2008.
25. Central Bureau Statistics. National Household Survey from the National Social Economic Survey (Susenas): 2005. Health Modul. CBS, Jakarta, 2006.
26. Central Bureau Statistics (CBS), National Family Planning Coordinating Board (NFPCB), Ministry of Health (MOH), et al. Indonesia Demographic Health Survey 2002-2003. Calverton, Maryland, USA, 2003.
27. Rheingans R. Costing Rotavirus Diarrhea and Estimating Cost-Effectiveness of Vaccination. Paper Presented at the Annual Asia Rotavirus Surveillance Network Meeting. Bangkok, 2003.
28. Khan K, editor. Designing and conducting cost-effectiveness analyses. Jossey-Bass, John Wiley and Sons, Inc., San Francisco, 2002:356.
29. Glass RI, Bresee J, Jiang B, et al. Rotavirus and rotavirus vaccines. *Adv Exp Med Biol*, 2006; 582:45-54.
30. BPS, Bappenas, UNFPA. Proyeksi Penduduk Indonesia (Indonesia Population Projection). BPS, Jakarta, 2005.
31. Murray CJ, Lopez A. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997; 349:1436-42.
32. Kosen S, . Beban penyakit dan umur harapan hidup produktif, perkiraan nasional dan perkiraan tujuh kawasan di Indonesia. Indonesia Health Research and Development, Jakarta, 2004: 63.
33. Wilopo SA. Estimasi Pengaruh Vaksin DPT Pada Kematian Anak: Analisis diskriptif data survailan demografi dan kesehatan di Kabupaten Purworejo. Berkala Kesehatan Masyarakat. Yogyakarta, 2008.
34. World Bank. World Development Report 1993: Investing in Health. Washington, DC, 1993.